

بررسی ارتباط بین سطح سرمی C-Reactive Protein (CRP) با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مشکلات عمده بیماران تحت همودیالیز مزمن، اختلالات خواب می باشد. در مطالعات پژوهشگران طی سالهای اخیر، ارتباط بین اختلالات خواب در این بیماران با افزایش سن، جنسیت مؤنث، شیفت صبح همودیالیز و افزایش طول مدت از شروع همودیالیز به اثبات رسیده است. همچنین اختلالات خواب در این بیماران با تشدید بیماری های قلبی - عروقی و احتمال عفونت همراه بوده است. از طرفی پروسه های التهابی نقش مهمی در عوارض حاصل از بیماری کلیوی در بیماران تحت همودیالیز مزمن ایفا می کنند و یکی از شاخصه های آنها، افزایش پروتئین های فاز حاد و از آن جمله CRP (C-Reactive protein) می باشد که با تشدید آترواسکلروز، سوء تغذیه وابسته به پروتئین و مشکلات قلبی - عروقی همراه می باشد. هدف از این طرح تحقیقاتی، بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP و اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن می باشد که در این رابطه تاکنون مطالعه ای در داخل و یا خارج ایران انجام نشده است.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی - تحلیلی (Analytical cross-sectional) بر روی ۱۵۸ بیمار تحت همودیالیز مزمن تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی ایران که حداقل ۶ ماه از شروع همودیالیزشان می گذشت و هفته ای ۳ بار و هر بار بین ۳/۵ تا ۴ ساعت همودیالیز می شدند، انجام گرفت. از این بیماران طبق پرسشنامه معتبر PSI (Modified post sleep inventory) سؤالاتی در زمینه اختلالات خواب به ۳ فرم اختلال خواب در شروع به خواب رفتن، حین خوابیدن و موقع بیدار شدن از خواب، پرسیده شد و شدت این اختلالات نمره دهی گردید و همزمان از خون محیطی آنان جهت نمونه کمی CRP نمونه گیری گردید. اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: این مطالعه نشان داد که ارتباط آماری معنی داری بین سطح سرمی CRP و اختلالات خواب به طور کلی برقرار است ($P=0/016$ و $r_s=0/191$) که با تفکیک جنسی در زنان، این ارتباط نسبت به مردان چشمگیرتر بود. همچنین سطح سرمی CRP در افرادی که مدت بیش از ۴۸ ماه از همودیالیزشان می گذشت با اختلالات خواب ارتباط مستقیم داشت ($P=0/001$ و $r_s=0/364$) و با فرم اختلال خواب در حین خوابیدن (PSI_2) این بیماران نیز، رابطه معنی داری برقرار کرد ($P=0/002$ و $r_s=0/249$)، در حالی که رده های سنی بیماران و فرمهای دیگر اختلالات خواب، ارتباط آماری معنی داری با CRP نداشتند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد با توجه به نتایج بدست آمده، پیشنهاد جهت معطوف کردن توجه پژوهشگران به امر درمان ضداالتهابی جهت مشکل اختلال خواب بیماران تحت همودیالیز مزمن، امری معقول و منطقی باشد.

کلیدواژه ها: ۱- همودیالیز ۲- اختلالات خواب ۳- C-Reactive Protein

دکتر آریا جنابی I

*دکتر امید مدیرامانی II

دکتر احمد مورکی I

دکتر مصدق جباری I

دکتر شهرزاد عصاره III

سید محمد فرشته نژاد IV

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۲۳، تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۰/۲

(I) استادیار و فوق تخصص بیماری های کلیه، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

(II) دستیار بیماری های داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(III) استادیار و فوق تخصص بیماری های کلیه، بیمارستان شهید هاشمی نژاد، میدان ونک، خیابان شهید والی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

(IV) دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

مقدمه

امروزه بیش از یک میلیون بیمار مبتلا به بیماری کلیوی مرحله انتهایی (End stage renal disease=ESRD) تحت همودیالیز مزمن وجود دارد.^(۱) در ایالات متحده آمریکا تقریباً معادل ۳۲۰۰۰ بیمار مبتلا به ESRD وجود دارد که ۷۲٪ از این بیماران تحت همودیالیز مزمن قرار دارند.^(۲) علی رغم آن که تعداد بیماران کلیوی دریافت کننده همودیالیز در سالهای گذشته مرتباً رو به افزایش بوده است، ولی کیفیت زندگی پایین‌تر از حد نرمال در بیماران تحت همودیالیز مزمن مشکل مهمی در این افراد می‌باشد.^(۳ و ۴) به نظر می‌رسد عوامل متعددی در کاهش کیفیت زندگی این بیماران نقش دارند که از آن جمله می‌توان به استرس^(۵-۷)، افسردگی و اضطراب^(۸)، کم خونی^(۹-۱۱)، بستری شدن^(۱۲ و ۱۳) و عدم فعالیت شغلی^(۹) اشاره کرد. از سوی دیگر به نظر می‌رسد اختلالات خواب (Sleep disorders) نیز در این بیماران بسیار شایع باشد که آن نیز می‌تواند کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار دهد.^(۱۴-۱۵)

از آنجایی که در مطالعات متفاوت، اثر سوء اختلالات خواب بر شرایط سلامت عمومی^(۱۶)، احساس رضایت از زندگی^(۱۷)، اخلاق^(۱۸) و کیفیت انجام وظایف و کار فرد^(۱۹) به اثبات رسیده است و نیز با توجه به شیوع بالای اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن، توجهات بسیاری به سمت بررسی اختلالات خواب، علل و فاکتورهای مرتبط با آن در طی ۱۰ سال گذشته معطوف شده است.^(۲۰) پژوهش‌های اولیه در این زمینه نشان می‌دهند که در حدود ۸۰-۳۰٪ از این بیماران، از مشکلات گوناگون مربوط به خواب همچون بی‌خوابی (Insomnia)، سندرم پای بی‌قرار (Restless =RLS)، تکان‌های پرودیگ اندام در خواب (leg syndrome)، سندرم حرکات دوره‌ای اندام در خواب (Periodic limb movements in sleep=PLMS) و آپنه در حین خواب (Sleep apnea syndrome=SAS) رنج می‌برند.^(۲۱)

در مطالعات انجام گرفته توسط پژوهشگران که به بررسی عوامل موثر بر بروز اختلالات خواب می‌پردازد، مشخص شده است که اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز

مزمن با افزایش سن، جنسیت مؤنث، شیفت صبح همودیالیز و طول مدت شروع همودیالیز مرتبط می‌باشد.^(۲۲ و ۲۳) همچنین اختلالات خواب با تشدید بیماری‌های قلبی - عروقی و شانس عفونت در این بیماران همراه است و جهت رفع این مشکل، بیماران معمولاً به داروهای خواب‌آور، روی می‌آورند که بعضاً باعث تشدید اختلالات خواب آنها می‌شود.^(۲۴) حتی برخی از مطالعات اخیر بیان کننده وجود یک ارتباط بالقوه میان فقدان خواب، کیفیت نامناسب و اختلالات خواب با افزایش مورتالیتی در این بیماران بوده و نشان می‌دهد که PLMS و RLS به عنوان فاکتورهای مستقلی جهت پیشگویی مورتالیتی در بیماران کلیوی مطرح می‌باشند.^(۲۵ و ۲۶) از این رو به نظر می‌رسد تلاش جهت یافتن فاکتورها و عوامل موثر و مرتبط با اختلالات خواب در بیماران همودیالیزی، می‌تواند فواید و نتایج سودمندی به همراه داشته باشد.

از طرفی پروسه‌های التهابی نقش مهمی در بروز علائم و نشانه‌ها در بیماران همودیالیزی ایفا می‌کنند. در این بیماران، مکانیسم‌های طبیعی هموستاتیک بدن جهت رسیدن به سطح جدیدی از فعل و انفعالات متابولیک که خاص بیماران همودیالیزی می‌باشد، تغییر می‌یابد و این تغییرات با ایجاد یکسری عوامل از جمله تولید پروتئین‌های فاز حاد و مهم‌ترین آنها CRP (C-Reactive Protein) همراه می‌باشند. این عوامل در تشدید آترواسکروز، سوء تغذیه وابسته به پروتئین و مشکلات قلبی - عروقی در این بیماران نقش کلیدی را ایفا می‌کنند و البته در حال حاضر یکسری درمان‌های ضدالتهابی جهت کنترل این پروسه‌ها در دست تحقیق و پژوهش است.^(۲۷-۲۸)

بنابراین از آنجایی که تاکنون پژوهشی در زمینه بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در این بیماران انجام نشده است، این طرح تحقیقاتی با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن به انجام رسید تا در صورت یافتن چنین ارتباطی، زمینه‌ساز تحقیقات گسترده‌تری در جهت

علتیابی دقیق‌تر و در نتیجه درمانی مؤثرتر برای این بیماران باشد.

روش بررسی

این مطالعه به روش مقطعی - تحلیلی (Analytical cross-sectional)، در پاییز سال ۱۳۸۴ بر روی ۱۵۸ بیمار انجام گرفت. محیط پژوهش شامل بخشهای همودیالیز مراکز تابعه دانشگاه علوم پزشکی ایران (بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد و بیمارستان شهدای هفت‌تیر) بوده است.

در این مطالعه به روش سرشماری (Census) کلیه بیمارانی که واجد شرایط تحقیق (نداشتن مشکل طبی التهابی یا عفونی حاد، عدم مصرف داروهای موثر بر سطح CRP و انجام همودیالیز به مدت حداقل ۶ ماه) بودند، در ۳ مرکز فوق‌الذکر مورد مطالعه قرار گرفتند. لازم به ذکر است که عدم وجود بیماری‌های عفونی و التهابی حاد با توجه به علایم آن از قبیل داشتن تب، علایم عفونت ادراری، علایم عفونت محل کاتتر، علایم عفونت گوارشی و ... مورد بررسی قرار می‌گرفتند.

همچنین از تعداد ۱۶۱ بیمار همودیالیزی واجد شرایط، ۳ نفر نیز به دلیل مصرف مداوم داروهای خواب‌آور از مطالعه حذف شدند. نهایتاً در این مطالعه تعداد ۱۵۸ بیمار (۸۳ مرد و ۷۵ زن) که حداقل ۶ ماه از مدت شروع همودیالیزشان گذشته بود، مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران هفته‌ای ۳ بار و هر بار ۴-۳ ساعت به صورت روتین تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند. در ضمن هیچ کدام از بیماران فوق در زمان مطالعه، به بیماری حاد التهابی و عفونی مبتلا نبودند.

قبل از شروع همودیالیز، از این بیماران ۵ سی‌سی خون از ورید محیطی اندام فوقانی گرفته می‌شد و ظرف کمتر از ۱ ساعت به آزمایشگاه انتقال می‌یافت و بعد از سانتریفوژ و جدا کردن، جزء سرمی جهت تست کمی CRP به روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)، مورد آزمایش قرار می‌گرفت.^(۳۶)

در حین دیالیز، برای بیماران پرسشنامه‌ای در ارتباط با اختلالات خواب مطابق با مدل معتبر^(۳۷)

PSI (Modified post sleep inventory) تکمیل می‌شد. در این پرسشنامه، پرسش‌هایی در مورد اختلالات خواب به ۳ فرم اختلال در شروع به خواب رفتن (PSI₁)، در حین خواب (PSI₂) و هنگام بیدار شدن از خواب (PSI₃) به تفکیک بیان شده است که جهت هر فرم اختلال خواب، ۴ پرسش و برای هر پرسش، جهت کمی کردن اطلاعات، نمره‌ای بین صفر تا ۱۰، بسته به شدت مشکل بیمار در طول هفته، در نظر گرفته می‌شد که توسط پرسشگر واحد از بیمار پرسیده می‌شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱ - پرسشنامه بین‌المللی Modified post sleep inventory

مشکل خواب بیمار به تفکیک
الف: موقع شروع خواب (PSI ₁)
۱- سرعت به خواب رفتن
۲- احساس آرامش هنگام ورود به بستر
۳- احساس خواب‌آلودگی هنگام ورود به بستر
۴- احساس خستگی مفرط هنگام ورود به بستر
ب: در حین خواب (PSI ₂)
۱- بیدار شدن مکرر در حین خواب
۲- حرکت در بستر در حین خواب
۳- سرعت به خواب رفتن بعد از بیدار شدن از خواب
۴- احساس کافی بودن مدت خواب
ج: موقع بیدار شدن از خواب (PSI ₃)
۱- بیدار شدن سر وقت مقرر
۲- احساس خستگی موقع بیدار شدن
۳- احساس خواب‌آلودگی شدید هنگام بیدار شدن
۴- احساس کوفتگی بدن هنگام بیدار شدن از خواب

معدل کلی این ۴ پرسش در هر فرم اختلال خواب، عدد PSI₁، PSI₂ و PSI₃ را مشخص نموده و معدل این ۳ عدد، PSI میانگین (PSI_{mean}) را مشخص می‌کرد. در پایان، اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار آماری SPSS (version 13) مورد آنالیز قرار گرفتند. برای این منظور در آنالیز توصیفی، از شاخص‌های مرکزی (درصد فراوانی، میانگین و ...) و شاخص‌های پراکندگی (SEM و ...) استفاده شد. ضمن آن که در آنالیز تحلیلی نیز از آزمون‌های

در بررسی نتایج آزمایشگاهی در مورد سطح سرمی CRP، میانگین کمی سطح سرمی آن در بیماران تحت همودیالیز مزمن مورد مطالعه در این پژوهش، ۱۲/۱۴ میلی گرم در لیتر ($SEM=1/53$) بدست آمد که نتایج آزمون آماری One Sample T Test حاکی از وجود اختلاف آماری معنی دار بین سطح سرمی CRP در بیماران تحت همودیالیز مزمن با سطح سرمی آن در جمعیت نرمال^(۳۶) $4/08$ میلی گرم در لیتر) می باشد.

بررسی نتایج توصیفی سوالات و پرسشنامه های استاندارد مربوط به اختلالات خواب^(۳۲) PSI (Modified post sleep inventory)، نشان می دهد که میانگین نمره کمی اختلال شروع به خواب رفتن (PSI_1)، $3/81$ ($SEM=0/27$)، اختلال در حین خواب (PSI_2)، $2/93$ ($SEM=0/23$) و اختلال هنگام بیدار شدن از خواب (PSI_3) در بیماران تحت همودیالیز مزمن، $2/02$ ($SEM=0/16$) بود که به این ترتیب میانگین کلی اختلالات خواب (PSI_{mean})، $2/95$ ($SEM=0/17$) محاسبه شد. ضمن آن که ۴۷ نفر ($29/7\%$)، از داروهای خواب آور (به طور نامنظم) استفاده می کردند، در حالی که ۱۱۱ نفر ($70/3\%$) داروی خواب آور مصرف نمی کردند.

میانگین کمی انواع اختلالات خواب به تفکیک جنسیت بیماران نیز در جدول شماره ۳ ذکر شده است و همان گونه که مشاهده می شود، این اختلاف تنها در مورد اختلال هنگام بیدار شدن از خواب (PSI_3) در دو جنس از نظر آماری معنی دار است ($P=0/044$)؛ به این مفهوم که اختلال هنگام بیدار شدن از خواب (PSI_3) در زنان، از مردان به طور معنی داری شدیدتر است.

One Sample T Test، Mann-Whitney U، Kruskal Wallis و Correlation استفاده شد و ضریب همبستگی اسپیرمن ($r_{spearman}$) در موارد لزوم محاسبه شد. سطح معنی داری برابر 95% در نظر گرفته شد.

ضمناً افراد از اینکه مورد مطالعه قرار می گرفتند، آگاه بودند و اطلاعات مربوط به هر بیمار با رعایت امانت و صداقت کامل، ثبت و مورد ارزشیابی قرار می گرفت.

یافته ها

از ۱۵۸ بیمار مورد مطالعه، ۱۱۳ نفر ($71/5\%$) در بیمارستان شهید هاشمی نژاد، ۴۰ نفر ($25/3\%$) در بیمارستان شهدای هفتم تیر و ۵ نفر ($3/2\%$) در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تحت همودیالیز قرار می گرفتند. از کل افراد مورد مطالعه، ۸۳ نفر ($52/5\%$)، مرد و ۷۵ نفر ($47/5\%$)، زن بودند.

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه نیز $52/01$ سال ($SD=16/64$) بود، به طوری که ۴۶ نفر ($29/1\%$)، در رده سنی ۳۹-۱۵ سال، ۷۱ نفر ($44/9\%$)، در رده سنی ۶۴-۴۰ سال و ۴۱ نفر ($25/9\%$) هم در رده سنی بالای ۶۵ سال قرار داشتند. همچنین میانگین وزن افراد $58/20$ کیلوگرم ($SD=13/46$) بود. ضمن آن که میانگین مدت زمانی که از شروع همودیالیز بیماران می گذشت، $72/75$ ماه ($SEM=5/53$) گزارش شد، به گونه ای که ۷۹ نفر (50%) کمتر از ۴۸ ماه و ۷۹ نفر (50%) هم بیش تر از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می گذشت. ضمناً ۸۸ نفر ($55/7\%$) در شیفت صبح و ۷۰ نفر ($44/3\%$) هم در شیفت عصر تحت همودیالیز قرار می گرفتند. فراوانی و میانگین متغیرهای دموگرافیک به تفکیک جنسیت بیماران در جدول شماره ۲ آورده شده است.

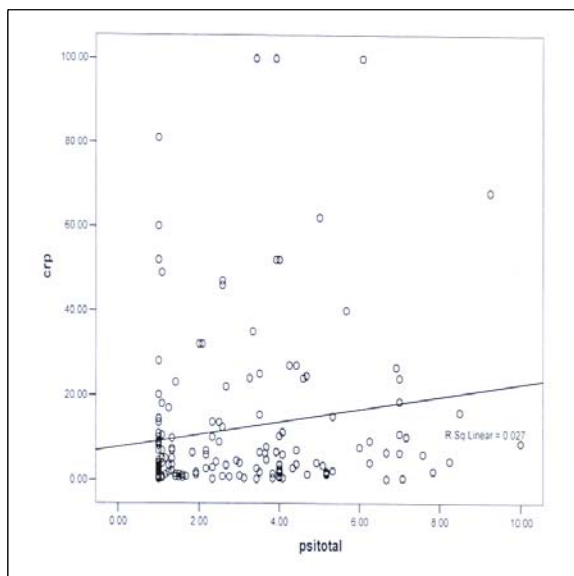
جدول شماره ۲- فراوانی و میانگین متغیرهای دموگرافیک به تفکیک جنسیت

جنسیت	سن (سال)	وزن (kg)	مدت زمان همودیالیز (ماه)	مصرف داروی خواب آور	CRP (mg/l)
مرد	۵۱/۳۲	۶۱/۹۴	۷۰/۵۹	مثبت: ۲۰ ($24/1\%$) منفی: ۶۳ ($75/9\%$)	۱۲/۶۶ ($SEM=2/10$)
زن	۵۲/۷۶	۵۴/۱۱	۷۵/۱۳	مثبت: ۲۷ (36%) منفی: ۴۸ (64%)	۱۱/۵۶ ($SEM=2/24$)

جدول شماره ۳- میانگین نمرات انواع اختلالات خواب به تفکیک جنسیت

جنسیت	PSI ₁	PSI ₂	PSI ₃	PSI _{mean}
مرد	۳/۷۱ (SEM=۰/۳۹)	۲/۵۱ (SEM=۰/۲۸)	۱/۷۸ (SEM=۰/۲۱)	۲/۷۰ (SEM=۰/۲۲)
زن	۳/۹۳ (SEM=۰/۳۶)	۳/۴۰ (SEM=۰/۳۶)	۲/۲۹ (SEM=۰/۲۵)	۳/۲۳ (SEM=۰/۲۵)
P value	۰/۱۸۶	۰/۱۳۳	۰/۰۴۴*	۰/۰۹۹

*اختلاف آماری معنی‌دار



نمودار شماره ۱- پراکندگی CRP و PSI_{mean} در بیماران تحت همودیالیز مزمن (P=۰/۰۱۶)

همچنین بررسی میانگین کمی انواع اختلالات خواب به تفکیک رده‌های سنی نیز نشان می‌دهد که رده سنی بیماران با اختلال شروع به خواب رفتن یا PSI₁ (P=۰/۰۰۱)، اختلال هنگام بیدار شدن از خواب یا PSI₃ (P=۰/۰۴۵) و میانگین کلی اختلالات خواب یا PSI_{mean} (P=۰/۰۱۰) ارتباط آماری معنی‌داری دارد.

نتایج آنالیز تحلیلی داده‌ها بیانگر وجود همبستگی مستقیم آماری معنی‌دار بین سطح سرمی CRP با میانگین نمره اختلال خواب (PSI_{mean}) در بیماران تحت همودیالیز مزمن می‌باشد (P=۰/۰۱۶ و $r_{\text{spearman}}=۰/۱۹۱$). نمودار شماره ۱ پراکندگی این دو متغیر کمی را نشان می‌دهد که بیانگر وجود همبستگی مستقیم بین این دو می‌باشد. هر چند همبستگی به طور کلی وجود دارد، ولی در بررسی این همبستگی به تفکیک انواع فرمهای اختلال خواب، همان گونه که در جدول شماره ۴ مشاهده می‌شود، تنها در فرم اختلال در حین خواب (PSI₂) این همبستگی مستقیم از نظر آماری معنی‌دار است ($r_{\text{spearman}}=۰/۲۴۹$ و P=۰/۰۰۲). همچنین بررسی دقیق‌تر

جدول شماره ۴- بررسی همبستگی CRP با انواع اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن

نوع اختلال خواب	ضریب همبستگی اسپیرمن (r _s)	Pvalue
اختلال در شروع به خواب رفتن (PSI ₁)	۰/۰۵۷	۰/۴۷۴
اختلال در حین خوابیدن (PSI ₂)	۰/۲۴۹	۰/۰۰۲*
اختلال به هنگام بیدار شدن از خواب (PSI ₃)	۰/۱۲۴	۰/۱۲۰

*همبستگی معنی‌دار آماری

همبستگی بین سطح سرمی CRP با میانگین نمره اختلال خواب (PSI_{mean}) در بیماران تحت همودیالیز مزمن به تفکیک متغیرهای مورد مطالعه در این پژوهش که در جدول شماره ۵ ذکر شده است، نشان می‌دهد که این همبستگی در زنان تحت همودیالیز ($r_{\text{spearman}}=۰/۳۴۵$ و P=۰/۰۰۲)، در بیمارانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد ($r_{\text{spearman}}=۰/۳۶۴$ و P=۰/۰۰۱) و نیز در بیمارانی که در شیفت عصر تحت همودیالیز قرار می‌گیرند (P=۰/۰۰۲ و $r_{\text{spearman}}=۰/۴۶۷$) و نیز در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد (P=۰/۰۰۲ و $r_{\text{spearman}}=۰/۳۳۳$)، از نظر آماری معنی‌دار است. بنابراین دیده شد که این همبستگی، در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد (P=۰/۰۰۲ و $r_{\text{spearman}}=۰/۴۶۷$) و نیز در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از

بحث

آخرین مطالعات در سال ۲۰۰۶ توسط De Santo و همکارانش نشان می‌دهد که در حدود ۸۵٪ از بیماران تحت همودیالیز مزمن، از اختلالات خواب رنج می‌برند. در این مطالعه از عواملی همچون سن، شیفت صبح همودیالیز و فشارخون، به عنوان موارد مرتبط با اختلالات خواب در این بیماران نام برده شده است.^(۳۳) در مطالعه دیگری نیز در سال ۲۰۰۶ توسط Merlino و همکارانش، سن بالا، مصرف الکل و سیگار، پلی‌نوروپاتی و شیفت صبح دیالیز، به عنوان فاکتورهای خطر مستقلی جهت بروز اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن معرفی شدند.^(۳۴) در برخی مطالعات دیگر نیز جنسیت مونث، سطح هورمون PTH (Parathyroid hormone)^(۳۵)، مصرف داروهای ضد فشار خون بالا، سن شروع دیالیز^(۳۶)، سطح پایین هموگلوبین^(۳۷) و وجود اورمی^(۳۷)، به عنوان عوامل مرتبط با اختلالات خواب در این بیماران شمرده شده‌اند.

اهمیت بحث در مقوله اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن، اثر آن بر تضعیف سیستم ایمنی، تشدید عوارض قلبی - عروقی، بروز و شدت اختلالات روانی و رفتاری و ایجاد سیکل معیوب در این ارتباط می‌باشد، که با توجه به ارتباط با عوامل فوق‌الذکر، لزوم انجام مطالعات وسیع‌تر و با ابعاد گسترده، جهت شناسایی فاکتورهای خطر موثر در این زمینه را می‌رساند.^(۳۸-۴۰)

از سوی دیگر وجود پروسه‌های التهابی در بیماران تحت همودیالیز مزمن، امر شایعی می‌باشد و علل این وضعیت، افزایش وقوع عفونت‌ها، پروسه اورمیک، بالا بودن و عدم کلیرانس سیتوکین‌های پیش التهابی، افزایش مایع میان بافتی، استرس اکسیداتیو، کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، بیماری‌های همزمان ارگان‌های دیگر، فاکتورهای ژنتیک، بیماری‌های اتوایمون سیستمیک، تماس با لوله‌های رابط و غشاء صافی همودیالیز، گرافت‌های عروقی و کاتترهای موقتی همودیالیز می‌باشند. این پروسه‌های التهابی نقش مهمی در ایجاد عوارض اورمیک در این بیماران از جمله عوارض قلبی - عروقی، سوء تغذیه وابسته به پروتئین و حوادث عروقی

شروع همودیالیزشان می‌گذرد و علاوه بر آن در شیفت عصر نیز همودیالیز می‌شوند ($r_{\text{spearman}}=0/575$ و $P=0/013$)، از شدت بیش‌تری برخوردار است. ضمن آن که در زنانی که برابر و یا بیش از ۴۸ ماه از شروع همودیالیزشان می‌گذرد، چنین همبستگی مستقیمی بین سطح سرمی CRP با فرمهای اختلال شروع به خواب رفتن یا PSI_1 ($r_{\text{spearman}}=0/359$ و $P=0/020$) و اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/500$ و $P=0/001$) دیده می‌شود، همچنین این همبستگی در زنانی که در شیفت عصر تحت همودیالیز قرار می‌گیرند، با فرمهای اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/360$ و $P=0/036$) و اختلال هنگام بیدارشدن از خواب یا PSI_3 ($r_{\text{spearman}}=0/346$ و $P=0/045$) و در مردانی که در شیفت عصر همودیالیز می‌شوند، با فرم اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/361$ و $P=0/030$) نیز دیده می‌شود. همچنین بررسی همبستگی سطح سرمی CRP با فرمهای اختلال خواب در بیمارانی که سابقه مصرف داروی خواب‌آور داشتند، نشان می‌دهد که همبستگی مستقیمی بین سطح سرمی CRP با فرم اختلال در حین خواب یا PSI_2 ($r_{\text{spearman}}=0/393$ و $P=0/006$) وجود دارد.

جدول شماره ۵- بررسی همبستگی CRP و PSI_{mean} در بیماران

تحت همودیالیز به تفکیک متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	انواع حالات	ضریب همبستگی اسپیرمن (r_s)	P value
جنسیت	مرد	۰/۰۷۰	۰/۵۲۷
	زن	۰/۳۴۵	۰/۰۰۲*
گروه سنی (سال)	۱۵-۳۹ سال	۰/۱۹۲	۰/۲۰۲
	۴۰-۶۴ سال	۰/۱۲۴	۰/۳۰۱
مدت زمان همودیالیز (ماه)	بالای ۶۵ سال	۰/۲۴۱	۰/۱۲۹
	> ۴۸ ماه	۰/۰۰۰	۰/۹۹۹
شیفت	< ۴۸ ماه	۰/۳۶۴	۰/۰۰۱*
	صبح	۰/۱۴۵	۰/۱۷۷
همودیالیز	عصر	۰/۲۵۵	۰/۰۳۳*

*همبستگی معنی‌دار آماری

مغزی ایفا می‌کنند و پیش‌آگهی بدتری را جهت این بیماران به دنبال دارند، تا جایی که مطالعاتی در زمینه یافتن عوامل ضد التهاب در جهت کاستن از حدت و شدت این عوارض، در حال انجام می‌باشند^(۲۶-۳۱)؛ از این رو بررسی ارتباط بین پروسه‌های التهابی و اختلالات خواب، به طور اعم و در بیماران تحت همودیالیز، به طور اخص دارای اهمیت می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ توسط Meirer-Ewert و همکارانش بر روی تعدادی داوطلب سالم و بدون مشکل کلیوی و در حالت القای بی‌خوابی انجام گرفت، مشخص شد که افزایش سطح IL₆ و نیز افزایش تعداد لکوسیت‌های خون محیطی، با بی‌خوابی در این افراد ارتباط دارد.^(۴۱)

بعلاوه، از دیگر شاخص‌های پروسه‌های التهابی در مطالعات دانشمندان، پروتئین‌های فاز حاد می‌باشد که از بین آنها، CRP بیش‌تر از همه مورد توجه قرار گرفته است. این پروتئین در کبد سنتز شده و به میزان کم در جریان خون وجود دارد و به دنبال تحریک حاصل از پروسه‌های التهابی و عفونی به میزان زیاد در کبد ساخته شده و به داخل خون وارد می‌گردد.^(۲۶-۳۱) از این رو مطالعه حاضر در راستای مطالعات قبلی پژوهشگران و با تأکید بیش‌تر بر ارتباط اختلالات خواب با شاخص التهابی CRP، که بیش از بقیه شاخص‌ها مورد توجه است، در بیماران تحت همودیالیز مزمن انجام شد و مشخص گردید که در کل، بین اختلالات خواب و CRP (شاخص انتخابی التهاب) رابطه معنی‌دار مستقیمی وجود دارد، یعنی در این بیماران بدون تفکیک سن و جنس و مدت زمان شروع دیالیز، هر چه شکایات مربوط به خواب آنها افزایش می‌یافت، عدد کمی CRP نیز به همان میزان، افزایش نشان می‌داد که با توجه به اینکه این مطالعه در این سطح و با این شاخص تا به حال در جهان انجام نشده است، حائز اهمیت ویژه‌ای می‌باشد. همچنین در مطالعه حاضر عواملی چون جنسیت مونث در رابطه بین اختلالات خواب و CRP موثر شناخته شد که در مطالعات دیگر و بدون در نظر گرفتن نقش CRP، این نتایج گزارش شده بود^(۳۳)، ولی افزایش سن بیماران تحت همودیالیز مزمن در این تحقیق بر

ارتباط بین اختلالات خواب و CRP تأثیرگذار نبود، در صورتی که در مطالعات قبلی، این ارتباط، بدون در نظر گرفتن CRP، با افزایش سن بالای ۶۵ سال در این بیماران وجود داشت^(۲۲، ۲۳، ۳۳ و ۳۴) که البته با توجه به این که میانگین سنی بیماران تحت مطالعه در مطالعه حاضر زیر ۶۵ سال بود، شاید افزایش تعداد بیماران در این مطالعه و حضور بیماران بالای ۶۵ سال با تعداد بیش‌تر در این تحقیق، منجر به کسب نتایجی مشابه تحقیقات قبلی می‌شد.

همچنین زمانی که ارتباط بین سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن به تفکیک فرمهای اختلال خواب مورد مطالعه قرار گرفت، مشخص گردید، بیمارانی که مشکل بیش‌تری در فرم دوم اختلال خواب (PSI₂) یعنی بیدار شدن‌های مکرر و حرکات اندامی بیش‌تر در حین خواب داشتند و بعد از بیدار شدن‌های شبانه مدت زمان طولانی‌تری را جهت برگشت به خواب تجربه می‌کردند، به نحو معنی‌دارتری با افزایش میزان CRP مواجهه بودند. جالب توجه است که با لحاظ کردن جنسیت در این رابطه، مشخص شد که این بار نیز در زنان، هم در فرم دوم اختلالات خواب (PSI₂) و هم در فرم سوم اختلالات خواب (PSI₃) یعنی احساس خستگی و خواب‌آلودگی و کوفتگی بیش‌تر موقع بیدار شدن از خواب، این ارتباط مستقیم با افزایش CRP خود را بیش‌تر نمود می‌دهد.

در مطالعات قبلی این ارتباط بدون احتساب CRP، با فرم اول اختلالات خواب (PSI₁) یعنی مدت زمان طولانی‌تر جهت شروع به خواب رفتن و احساس خواب‌آلودگی و خستگی فیزیکی روانی کمتر در شروع به خواب، رابطه معنی‌داری داشت^(۲۲ و ۲۳) که به نظر می‌رسد با احتساب پروسه‌های التهابی، فاکتورهایی که در حفظ خواب و کیفیت بعد از خواب این بیماران مؤثرند، بیش‌تر با افزایش پروسه‌های التهابی در ارتباط هستند که نیاز به بررسی و مطالعه بیش‌تر در ارتباط با این فاکتورهای دخیل می‌باشد.

در ارتباط با شیفتهای همودیالیز، رابطه معنی‌داری بین CRP و اختلالات خواب در زنان و مردان در شیفت عصر

همچنین باید با یاری دست‌اندرکاران امور بهداشتی و درمانی، کلینیک‌های اختلالات خواب با تکیه بر اتیولوژی این اختلالات و توجه ویژه به امر مشاوره روانپزشکی و روانشناسی، در جهت تعدیل این مشکلات، تأسیس گردد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن مرکز ابراز می‌دارند.

فهرست منابع

- 1- Wolfe RA, Held PJ, Hulbert-Shearon TE, Agodoa LYC, Port FK. A critical examination in outcomes over the last decade. Am J Kidney Dis 1998; 32(suppl 4): 9-15.
- 2- United States Renal Data System. The USRDS and its products. Am J Kidney Dis 1998; 32(2 suppl 1): S20-37.
- 3- Fitzgerald JT, Schanzer A, Chin AI, McVicar JP, Perez RV, Troppmann C. Outcomes of upper arm arteriovenous fistulas for maintenance hemodialysis access. Arch Surg 2004; 139: 201-208.
- 4- Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis. BMC(Health and Quality of Life Outcomes) 2003; 1: 68.
- 5- Wolcott DL, Nissenson AR. Quality of life in chronic dialysis patients: A critical comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD) and hemodialysis. Am J Kidney Dis 1988; 11: 402-12.
- 6- Friedrich RM. Patient perception of distress associated with hemodialysis: A state survey. JANNT 1980; 7: 252-8.
- 7- Eichel CJ. Stress and coping in patients on CAPD compared to hemodialysis patients. ANNA Journal 1986; 13: 9-13.
- 8- Zimmermann PR, de Figueiredo CE, Fonseca NA. Depression, anxiety and adjustment in renal replacement therapy: A quality of life assessment. Clin Nephrol 2001; 56: 387-90.

یافت شد؛ بدین سان که در این بیماران، مشکل بیش‌تری در فرم دوم اختلال خواب (PSI_2) که در بالا ذکر شد، وجود داشت و شدت این مشکلات با افزایش سطح سرمی CRP در ارتباط بود.

در مطالعات قبلی بدون احتساب CRP و جنسیت، در شیفت صبح و در افراد مسن، اختلالات خواب با شدت بیش‌تری نمایان بود.^(۲۳)

شاید علت معنی‌دارتر بودن ارتباط سطح سرمی CRP با اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن مطالعه حاضر در شیفت عصر، نداشتن فرصت استریلیزاسیون و شستشوی کامل دستگاه همودیالیزی که جهت بیماران عصر در نظر گرفته می‌شود(به واسطه ضیق وقت) و فعال‌تر بودن پروسه‌های التهابی در بیماران این شیفت باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر لزوم توجه بیش‌تر به پروسه‌های التهابی در اتیولوژی اختلالات خواب در بیماران تحت همودیالیز مزمن را نشان می‌دهد.

به نظر می‌رسد فاکتورهایی در ایجاد اختلالات خواب دخیل هستند که به نوعی تحریک پروسه‌های التهابی را به همراه دارند و همچنین عواملی که باعث تشدید پروسه‌های التهابی در بیماران همودیالیزی می‌گردند، به نوعی در اختلالات خواب این بیماران نیز نقش ایفا می‌کنند و اثر این دو، یک اثر متقابل و در نهایت ایجاد کننده یک حلقه معیوب پاتولوژیک می‌باشد که باید با مطالعه بیش‌تر و تجزیه و تحلیل این عوامل به طور دقیق، نقش آنها را در این حلقه مشخص کرد و نیز نقش عوامل کاهنده التهاب در زمینه اختلالات خواب بیماران تحت همودیالیز مزمن مورد مطالعه قرار گرفته، در جهت درمان و شکستن حلقه معیوب پاتولوژیک، مورد آزمایش قرار گیرد. به عبارت دیگر می‌توان این مطالعه را زمینه‌ساز مطالعات وسیع‌تر با پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی بیش‌تر جهت یافتن فاکتورهای دخیل در ارتباط با پروسه‌های التهابی و اختلالات خواب دانست.

- 9- Wolcott DL, Nissenson AR, Landsverk J. Quality of life in chronic dialysis patients. Factors unrelated to dialysis modality. *Gen Hosp Psychiatry* 1988; 10: 267-77.
- 10- Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin, Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group[see comments]. *Jama* 1990; 263: 825-30.
- 11- Evans RW. Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end-stage renal disease patients: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 62-70.
- 12- Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 629-37.
- 13- Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991; 37: M456-7.
- 14- Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 751-6.
- 15- Eryilmaz MM, Ozdemir C, Yurtman F, Cilli A, Karaman T. Quality of sleep and quality of life in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 2005 Jun; 37(5): 2072-6.
- 16- Briones B, Adams N, Strauss M, Rosenberg C, Whalen C, Carskadon M, et al. Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep* 1996; 19: 583-8.
- 17- Pilcher JJ, Ginter DR, Sadowsky B. Sleep quality versus sleep quantity: relationships between sleep and measures of health, well-being and sleepiness in college students. *J Psychosom Res* 1997; 42: 583-96.
- 18- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20: 267.
- 19- Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 110: 659-63.
- 20- Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1815-22.
- 21- Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 131-43.
- 22- Sabbatini M, Minale B. Insomnia in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 852-6.
- 23- Veiga J, Boncalves N. Sleep disturbances in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Dialysis & Transplantation* 1997(June); 26(6): 380-4.
- 24- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1052-60.
- 25- Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 372-8.
- 26- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
- 27- Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-36.
- 28- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
- 29- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Fermo I, Foca A, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens* 2000; 18: 1207-13.
- 30- Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein(CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956-60.
- 31- Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al. Serum C-reactive protein: A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 387-94.
- 32- Webb WB, Bonnet M, Nlume G. A Post Sleep Inventory. *Percept Mot Skills* 1976; 43: 987-93.
- 33- de Santo RM, Bartiromo M, Cesare MC, De Santo NG, Cirillo M. Sleeping disorders in patients with end-stage renal disease and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2006(Jul); 16(3): 224-8.

- 34- Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006(Jan); 21(1): 184-90.
- 35- De Santo RM, Lucidi F, Violani C, Di Iorio BR. Sleep disorders in hemodialyzed patients: the role of comorbidities. *Int J Artif Organs* 2005(Jun); 28(6): 557-65.
- 36- Kusleikaite N, Bumblyte IA, Razukeviciene L, Sedlickaite D, Rinkunas K. Sleep disorders and quality of life in patients on hemodialysis. *Medicina(Kaunas)* 2005; 41(suppl 1): 69-74.
- 37- Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003(Feb); 41(2): 403-10.
- 38- Yoshioka M, Ishil T, Fukunishi I. Sleep disturbance of end-stage renal disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993(Dec); 41(4): 847-51.
- 39- Strub B, Schneider-Helmert D. Sleep disorders in patients with chronic renal insufficiency in long term hemodialysis treatment. *Schweiz Med Wochensh* 1982(Jun 5); 112(23): 824-8.
- 40- Burmann-Urbaneck M, Sanner B. Sleep disorder in patient with dialysis-dependent renal failure. *Pneumologie* 1995(Mar); 49(Suppl 1): 158-60.
- 41- Meirer-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on CRP an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 678-83.

